

## 第28回 近畿脳腫瘍研究会

会 期 昭和63年9月10日(土) 13時00分  
会 場 三和化学研究所 5階メディカルホール  
世 話 人 北野病院 脳神経外科 近 藤 明 恵

### 1) 単純 CT で homogeneous relative low density を示した parasagittal vacuolated meningioma

済生会中和病院 脳神経外科  
○角田 茂, 合田 和生  
奈良県立医大 脳神経外科  
南 茂憲, 橋本 宏之  
榊 寿右, 宮本 誠司  
奈良県立医大 放射線科  
岩崎 聖, 吉川 公彦

〔はじめに〕軟膜, クモ膜, クモ膜顆粒は, 発生学的に同一の細胞から分化したもので, この母細胞を我々は, pia-arachnoid matrix cell と呼ぶことにする. Meningioma は, この pia-arachnoid matrix cell が腫瘍性増殖をしたものである. 今回我々は, parasagittal vacuolated meningioma を経験し, 組織学的所見が meningioma の発生を考える上で興味深かったので報告する.

〔症例〕68歳女性. 主訴は右 hemiconvulsion 直後よりの右下肢不全麻痺. 単純 CT では, 左傍矢状部に homogeneous relative low density の腫瘍が認められ, 造影 CT では均一に増強された. 血管撮影では, 左中硬膜動脈と左前・中大脳動脈より栄養される腫瘍陰影が認められた. 手術は, 左前頭・頭頂開頭にて行い, 約 50 g の腫瘍を全摘した.

〔光顕所見〕腫瘍組織の大部分は, microcyst より構成され, ところどころ meningotheiomatous meningioma を思わせる部分が存在していた. 血管新生が強く, 膠原繊維の産生も著明であった.

〔電顕所見〕腫瘍細胞は長い突起を有し, それぞれの突起はお互いに desmosome により接合していた. 光顕的に確認された microcyst は, extracellular space の拡大により形成されたものであった. 腫瘍細胞質内に脂肪滴も確認された.

〔考察〕クモ膜下腔は, pia-arachnoid matrix cell が増

殖・分化していく過程で, extracellular space を拡大するようにして形成されたものである. arachnoid trabecular cell は, この役割をはたすべく分化した細胞で, クモ膜下腔形成後は, その支持細胞として残っている. 今回我々の経験した vacuolated meningioma の腫瘍細胞は, この arachnoid trabecular cell に酷似しており, 本腫瘍は, arachnoid trabecular cell への分化を示した meningioma と思われる.

### 2) 頭蓋外へ連続的に進展した後頭蓋窩 meningioma の2例

国立循環器病センター 脳神経外科  
○半田 寛, 米川 泰弘  
新島 京, 郭 泰彦  
定藤 章代  
茨木医誠会病院 脳神経外科  
光木 徹

meningioma は肺, 肝, リンパ節, 骨等ほとんど全身の臓器への転移報告例がしばしばあるが, 頭蓋外へ連続的に進展した報告は稀である. 我々は頭蓋内から頭蓋外へ連続的に進展した meningioma の2例を経験したので報告する.

〔症例1〕44歳女性. 昭和50年頃から時々過性の頭痛を覚え, 54年頃, 左耳介後部の硬い無痛性腫瘍に気づき, 56年3月初診. skull Xp. で左 pyramis の hyperostosis を認め, CT スキャンで左 C-P angle から左耳介後部にかけて著明に enhance される mass を認めた. 手術は右下側臥位にて左側頭後頭開頭, 耳介後部皮下の筋肉内に浸潤した腫瘍を摘出, 次いで開頭すると, 骨直下に tumor の invasion を認め, 正常な dura や sinus 等は同定できず, 組織は meningotheiomatous meningioma であった. 59年と62年の二回, 同部再発にて再手術, 62年度には放射線治療を合わせ施行. 組織像はこの間悪性化し, sarcomatous change をしていた.

〔症例2〕56歳男性。昭和50年より左聴力障害、56年より嚥下障害、嘔声を認め、同年10月左 tentorial meningioma の診断を受け、部分摘出+右V-Pシャント術施行。翌57年3月、左後頭下開頭にて、左 sigmoid sinus~tent に attachment を有する残存脳腫瘍を摘出、63年2月再発した。今回は更に頭蓋外進展、即ち、左顎関節部に直径5×5cmの弾性硬な mass を認めた為、5月、右下側臥位にて頭蓋内外腫瘍の摘出術を施行。組織学的には meningotheliomatous meningioma であった。

〔考察〕症例1の頭蓋外への進展経路としては、下位脳神経症状がない事より、Jugular foramen 等を介して頭蓋外へ進展したとは考えにくく、emissary vein を介したものと考えた。症例2は発病初期よりの下位脳神経症状と Jugular foramen が tumor で invade されていた手術所見も考え合わせ、Jugular foramen を介して頭蓋外へ進展したものと考えた。この様な腫瘍の外科的治療法を考察する。

### 3) 悪性髄膜腫の2剖検例

北野病院 脳神経外科

○青山 育弘, 近藤 明恵  
任 清, 下竹 克美  
田代 晴彦, 伊飼 美明  
高橋 淳

髄膜腫のうち9~10% (Zülch) は "malignant" であり組織学的には papillary, hemangiopericytic および anaplastic meningioma が含まれる。我々が経験した過去10年間の髄膜腫130例のうち12例 (9.2%) は悪性と診断された。このうち最近経験した anaplastic meningioma に相当すると思われる2症例の剖検を得たので報告する。

〔症例1〕51才の女性。昭和44年、右頭頂部腫瘍を全摘した。昭和57年、同部位の再発腫瘍の摘出および放射線治療を行った。昭和59年に下部脊髄および仙骨部に転移性病変が出現したので手術および腰仙部の放射線治療を行った。その後視力障害および嚥下障害も加わり昭和60年1月に死亡した。剖検では脳底部、脊髄および肺に転移病巣を認めたが右頭頂部には残存腫瘍を認めなかった。

〔症例2〕36才の男性。昭和58年、右傍矢状部髄膜腫を全摘した。病理組織学的に悪性髄膜腫と診断され、放射線治療を追加した。昭和61年、再発腫瘍に対する

手術および ACNU を動注した。その後も再発腫瘍に対する手術をくり返したが最終的には上矢状洞も閉塞し昭和62年12月に死亡した。剖検では脳浮腫、脳ヘルニアを認めるも残存腫瘍は小であった。

〔考察〕悪性髄膜腫は周囲脳組織への浸潤性が強いため、全摘してもある期間後に急速に増大することがある。症例1は脳脊髄腔への広汎な転移病巣により、症例2は急速な発育、上矢状洞閉塞に伴う脳浮腫により死亡した。悪性髄膜腫に対する放射治療の有効性の報告があり、症例1でも照射野の右頭頂部には残存腫瘍を認めなかった。症例2では短期間に再発を繰り返したため追加照射を考慮した。CT 所見上は、腫瘍内部に enhance されない部分を含んでいた。電顕上は interdigitation や desmosome は見られず、細胞内に free ribosome 等が多く見られ細胞間には collagen fiber が多く見られた。

### 4) 頭蓋骨に発生した単発性 Infantile myofibromatosis の一例

大阪医科大学 脳神経外科

○香月 脩二, 黒岩 敏彦  
小川 竜介, 小畑 仁司  
佐藤 元, 竹内 栄一  
太田 富雄

Infantile myofibromatosis は、1981年 (chung と Enzinger がそれまで、congenital generalized fibromatosis と言われていたものに関して検討した結果、fibroblast と平滑筋細胞としての特徴を有する、myofibroblast がその構成主細胞であることから、新しく提唱した乳児軟部組織に発生する稀な腫瘍である。今回我々は、乳児頭頂骨に単発した1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告した。

症例は6カ月の女児で、生後4.5カ月目に母親が左頭頂部の腫瘤に気づいた。約1カ月後当科受診したが、この間に増大傾向は認めていない。入院時神経学的に異常は認めなかったが、左頭頂部の midline より約3cmの部位に2cm×2cmの腫瘤を認めた。頭蓋単純写では同部に一致して、周囲に骨硬化像をとまなう punched out lesion を認めた。単純 CT では low density、造影 CT では high density として描出された。術中所見では、腫瘤は硬膜に癒着し、左頭頂骨を破壊しており、黄白色卵円形で、表面は平滑、周囲組織との境界は明瞭であった。

光顕所見では H. E 染色で、腫瘍組織は結合織の多い部分と細胞質の多い部分よりなり、short bundle を形成し、核は紡錘形で一部くびれ、myofibroblast の特徴を有していた。PTAH 染色では細胞質内に、myofibroblast に特有の myofibril を認め、infantile myofibromatosis と診断し得た。

Chung と Enzinger らによれば、多発例よりも単発例が多いとされ、単発する部位では頭頂部が最も多く、以下、体部、上肢、下肢となっている。本症例は頭蓋骨に単発した例で、彼らの報告とよく一致しており、本疾患の本邦での報告はごくわずかであるので報告した。

## 5) MRI が有用であった Cushing 病の 2 例

奈良県立医科大学 脳神経外科

○物部 健彦, 笹岡 保典  
渡部 安晴, 中瀬 裕之  
金 良根, 角田 茂  
榊 寿右, 京井喜久男  
内海庄三郎

同 放射線科

岩崎 聖, 吉川 公彦  
中川 裕之, 打田日出夫

同 第三内科

梅本 典江, 岡本 新悟

近年、下垂体腫瘍の MRI に関する多くの報告があり、ホルモン分泌能や腺腫の組織型による信号強度の違いも検討され始めている。今回我々は 2 例の Cushing 病を経験しその MR 像を得たので若干の文献的考察を加え報告する。

〔症例 1〕56 才女性、当院内科にて高血圧と糖尿病の精査をうけ Cushing 病を疑われた。selective venous sampling では右下錐体静脈洞での ACTH が有意に高値を示した。CT では下垂体茎の左方への圧排と鞍内右側に enhance されない mass を認めた。MRI では鞍内右側に T1 強調画像で軽度低信号、T2 強調画像で等ないし軽度高信号に描出される mass を認め Cushing 病の診断のもとに経蝶形骨洞法で手術を行った。手術により下垂体内に cystic な腺腫を認め、組織学的に diffuse type, chromophobe adenoma と診断された。

〔症例 2〕55 才女性、当院内科で糖尿病の精査を受け

Cushing 病を疑われた。CT では下垂体茎の右方偏位および鞍内左側に enhance されない軽度低吸収域を認めたのみで出血の所見は認められなかったが、後日施行した MRI では鞍内左側に T1 強調画像で低信号域の中に点状の高信号域を、T2 強調画像で均一な低信号域を認めた。1 カ月後に施行した MRI では T1 強調画像での高信号域が低信号に変化しており、腫瘍内出血の時間的変化が捉えられたものと考えられた。

ACTH 産生腺腫の MRI に関する報告例は未だ少ないが、T1 強調画像で等ないし低信号、T2 強調画像で高信号に描出されるとするものが多い。今回の我々の症例 1 はこの傾向を示し、症例 2 では出血巣周囲の腫瘍と思われるところがこの傾向を示していた。

〔まとめ〕Cushing 病における下垂体腺腫の MRI は信号強度に一定の傾向がみられるが信号強度とホルモン産生腫瘍細胞との間の相関については未だ報告も少なく、今後の検討が期待される。

## 6) 術後脳内血腫を併発した下垂体卒中の 1 例

大阪府立病院 脳神経外科

○前川 基継, 川合 省三  
橋本 浩, 藪野 透  
西谷 昌也, 桐野 義則  
服部 裕

下垂体卒中の術後脳内血腫という稀な合併症を併発した 1 例につき報告した。

症例は 58 歳。男性で突然の頭痛発作。以前よりの視力障害の急激な悪化にて発症し、当科入院した。入院時、意識は清明であったが、著明な視力障害(両側眼前指数 2/3)、両耳側半盲を認めた。頭蓋単純写でトルコ鞍の拡大所見があり、plain CT ではトルコ鞍部に円形の腫瘍が描出され、内部背側に high density area を認め niveau 形成が明らかであった。脳血管撮影では脳血管病変は否定された。以上より下垂体卒中の診断のもとに transsphenoidal approach にて血腫および腫瘍を摘出した。病理所見では腫瘍は嫌色素性下垂体腺腫と診断された。術後視力障害は著明に改善しつつあったが、翌日右前頭葉に脳内血腫を併発し、2 日後脳内血腫除去術を施行した。術後も脳浮腫が持続したため、さらに 4 日後外減圧術を追加したが、経過中肺炎、消化管出血を続発し、入院約 3 週後に死亡した。剖検時、脳内血腫の原因につき検索したが明らかでなかつ

た。下垂体卒中については1905年 Bleibtreu の最初の報告以来数多くの報告があるが、急激な臨床症状を伴うものに限ったいわゆる“下垂体卒中”についての頻度は1~10%程度にみられる。診断については突然の頭痛、視力障害にて発症する特徴的な臨床症状と頭蓋単純写でトルコ鞍の拡大所見, plain CT でトルコ鞍部に high density area を認めれば診断は可能である。治療においてはほとんどの例で外科的治療が必要であり、早期治療がなされていれば一般に予後良好である。本例でも術直後より眼症状の改善がみられたが術後脳内血腫を併発したため不幸な転帰をとった。脳内出血の原因については推測の域を出ないが、下垂体卒中に対する急速な減圧術により腺腫近傍の小血管の破綻をきたした可能性が考えられる。下垂体卒中の術後急性期には稀ではあるがこのような合併症の可能性も念頭におき注意が必要と思われる。

## 7) Prolactinoma の治療成績

### —自験例29例の分析—

大阪市立大学 脳神経外科

○岩井 謙育, 白馬 明  
勝山 諄亮, 西村 周郎

川崎医科大学 数学教室

有田清三郎

Prolactinoma の治療成績を高プロラクチン血症の治療という立場より検討し報告した。

症例は、過去10年間に手術を行い追跡調査できた29例で、女24例、男5例であり、年齢は、11-52歳であった。術後追跡期間は6カ月から9年で、平均4.4年である。術直後に血清プロラクチン (PRL) 値を測定し、術3週後には TRH 負荷テストを行った。その後、定期的に PRL 値の測定, CT scan, MRI による残存腫瘍の有無、再発の有無を検討した。術後成績は、PRL 値が 25 ng/ml 未満で、bromocriptine (BC) の投与を必要としない症例を治癒例とした。手術前後の血清 PRL 値を比較検討すると、BC 非投与群では、術後血清 PRL 値は著明に低下し、その低下度は一定の傾向を示した。腺腫の大きさと治癒率については microadenoma で63.7%, macroadenoma で16.6%であった。

手術や BC の投与前の PRL 値が 200 ng/ml 未満であった10例中6例60%, 200 ng/ml から 500 ng/ml 未満であった6例中3例50%が治癒し、500 ng/ml 以

上の13例については治癒例は見られなかった。血清 PRL 値 200 ng/ml 未満の症例では、BC の非投与群では80%, 投与群では40%であり BC 非投与群の治癒率が高い傾向を示した。また、術後 TRH 負荷テストの反応と予後との関係を見ると、低反応群では治癒率は87.5%, 正常群では60%, 高値群では0%の治癒率であった。

以上の結果から、治癒前に PRL 値が 200 ng/ml 未満で、術前に BC を投与しなかった症例の手術成績は良好であったことになる。また、治療前に PRL 値が 500 ng/ml 以上の症例においては、手術のみによる治癒は期待できず、術後の BC の投与を必要とすると考えられた。術後の TRH 負荷テストが正常かまたは低値を示す例では、治癒が期待できた。

## 8) 高齢者の前頭葉に認められた類皮腫の MR 像

姫路循環器病センター 脳神経外科

○伊地智昭浩, 川口 哲郎  
庄瀬 祥晃, 富永 正吾  
藤田 稠清

類皮腫は全脳腫瘍の0.2-0.3%を占める稀な腫瘍であり、比較的若年者に見られ、頭蓋内での好発部位は小脳虫部や第4脳室などの正中部である。今回、我々は66才の女性で前頭葉内に発生した類皮腫を経験したので MRI 所見を中心に報告する。

症例はくりかえすめまい発作を主訴とした66才女性で CT scan 上異常を指摘され入院した。神経学的には意識清明で見当識障害もなかった。右嗅覚の軽度低下、右視力が0.5で矯正不能であった。視野欠損は認めず他に異常はなかった。CT scan では右前頭葉底部から正中に接し右側脳室内に及ぶ境界鮮明な腫瘍を認めた。被膜は部分的に石灰化を認め、内部は髄液より低い CT 値を示した。MRI において腫瘍は T1 強調画像で高信号、T2 強調画像で低信号と特異な信号を示した。また、前頭蓋底に添い視交叉の上方までのび、視床下部を圧迫するように後上方へ進展した腫瘍の解剖学的位置関係をより明確にすることができた。

手術時、脳実質に密着した薄い被膜内に茶褐色の泥状物が認められ被膜内に全摘した。組織学的には被膜に表皮成分のほか皮脂腺などを含んだ類皮腫であった。

高齢者に類皮腫が発見されることは珍しく、また特異な MR 像を得たので文献的考察を加え報告する。

## 9) CT scan, MRI より oligodendrogloma と診断した前頭葉 epidermoid の1例

兵庫県立淡路病院 脳神経外科

○井澤 一郎, 桑村 圭一  
齊藤 実

頭蓋内 epidermoid は、頭蓋内原発腫瘍の0.5~1.5%を占める比較的古な腫瘍で、好発部位は、小脳橋角部、トルコ鞍内外、脳室内、大槽内、傍矢状洞、頭蓋板間層などである。CT 上は、境界鮮明な造影剤増強効果のない低密度吸収域を示すとされてきたが、最近、それとは異なる非典型例が存在することが知られてきた。今回我々は、CT にて右前頭葉傍矢状洞部に点状石灰化を伴う境界不明瞭な低密度吸収域を認め、MRI 所見もあわせて Oligodendrogloma と術前診断し、腫瘍全摘術を行い、肉眼的及び病理組織学的に epidermoid と診断された1例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症例：37才、男性。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和63年3月頃より左下肢筋力低下を自覚していたが放置していた。4月16日睡眠中に全身けいれん発作が出現し、以後頻回にけいれん発作を認めたため、精査目的で4月22日、兵庫県立淡路病院脳神経外科に入院した。

入院時所見：意識清明で、左下肢の軽度筋力低下を認めた。

検査所見：頭蓋単純写では異常所見なし。頭部単純CT scan で右前頭葉傍矢状洞部に点状石灰化を伴う境界不明瞭な低密度吸収域を認めた。造影剤投与による増強効果は認めなかった。MRI では、T<sub>1</sub> 強調画像にて不均一な low signal intensity を示し、T<sub>2</sub> 強調画像で不均一な high signal intensity を呈する intra-axial mass lesion の所見を得た。昭和63年6月17日、腫瘍全摘出術を施行し、病理組織学的に epidermoid と診断された。

## 10) AFP 産生鞍上部 germ cell tumor の1例

神戸市立中央市民病院 脳神経外科

○佐藤 慎一, 山本 豊城

同 臨床病理科

内田 博也

〔症例〕右利き11歳小学6年男児

〔主訴〕両眼失明

〔現病歴〕昭和63年5月中旬から全身倦怠、活動性低下。6月20日不明熱と急激な視力低下をきたし、24日には光覚も消失した為、翌25日救急転入院となった。

〔入院時現症〕身長141cm, 体重39.5kg, 皮膚乾燥、傾眠状態、両眼散瞳光覚消失、睪丸腫瘍・リンパ節腫大共になし、疎かな恥毛。

〔検査所見〕一般検血：高ナトリウム血症。頭部単純写：正常トルコ鞍、松果体石灰化。CT：鞍上部に等～高吸収域の混在する腫瘍が、不均質な中等度造影剤増強を受けた。MRI：T<sub>1</sub> 強調像で等信号、T<sub>2</sub> 強調像で高信号一部等信号腫瘍。脳血管造影：腫瘍濃染像なし。腫瘍マーカー 未検索。

〔手術所見〕失明約48時間後 pterional and inter-hemispheric combined approach による救急手術を実施した。鞍内から鞍上部、モンロー孔にいたる暗赤色、境界明瞭な実質性腫瘍を全摘出した。腫瘍内には新鮮出血が散在しており、急性失明の原因と推定された。

〔病理組織所見〕non-seminomatous germ cell tumor で、Schiller-Duval body は明らかではないが、多くの hyaline globules, PAS 陽性、そして免疫組織化学染色で AFP の存在がみられ endodermal sinus tumor と診断した。

〔術後経過〕尿崩症を併発したが、失われた視力は急速によく回復した。摘出術後5日目に測定した血中 AFP 値は180ng/ml で、22日目には23ng/ml と低下した。HCG は正常範囲内であった。その後、化学療法中 (P. V. B) である。

## 11) 一側大脳半球を占める基底核部原発 germinoma の1例

北野病院 脳神経外科

伊飼 美明, 近藤 明恵  
青山 育弘, 任 清  
下竹 克美, 田代 晴彦  
高橋 淳

頭蓋内の germinoma は、松果体や鞍上部などの正中部に好発し、大脳基底核部原発 germinoma は我が国でいままでに約20例が報告されているにすぎず、稀なものといえる。

殆んど左大脳半球を占める multiple cystic germinoma の一例を経験したので報告し、文献的考察を加える。

症例は9歳、男児。約2年前に右片麻痺が出現、単純CTにて左大脳半球基底核部に小さい high density lesion を認めた。そのまま経過観察していたが、半年前から頭痛、嘔吐、多尿がみられ、造影CTにて左前頭葉より大脳基底核部全体に及ぶ multiple cyst を伴う巨大な腫瘍が認められた。脳血管撮影では血管の圧排伸展像はみられたが、tumor stain は認められなかった。血中HCG、AFPは正常であったが、placental alkaline phosphatase (PLAP) は高値であった。

左前頭開頭術にて腫瘍の部分摘出術を行った結果、病理所見は two cell pattern を示す germinoma と診断された。腫瘍細胞は免疫組織学的に、HCG、AFP、CEA は陰性であった。

術後放射線治療により腫瘍の急速な消失を認め、血中PLAPも減少したが、術前正常であった血中AFPの上昇が認められた。

大脳基底核部 germinoma の特徴として、1) 片麻痺、精神症状 2) CT上cyst形成、cystの複数化、不均一な増強効果 3) 他部位と同様に放射線感受性が高い、などが報告されている。本症例も精神症状以外は、これらに該当した。術後血中AFPの上昇したことに関しては、germinoma には20-35%に混合型がみられるという報告があり、それらの腫瘍細胞が増殖した可能性が考えられる。

## 12) 乳児上衣腫の2例

兵庫医科大学 脳神経外科

○松本 強、池本 秀康  
増田 敦、前田 行雄  
幸地 延夫、谷 栄一

合志病院

山浦 生也

生後4ヶ月で発症した脳室内上衣腫2例を報告する。症例1は4ヶ月 女児。嘔吐を主訴とし入院。

明らかな神経学的異常は認められなかった。CTでは、両側側脳室から左大脳半球に進展するほぼ均一に造影される巨大な mass を認めた。MRIでは、この mass は T<sub>1</sub> 画像で低信号、T<sub>2</sub> 画像でやや高信号であった。手術は interhemispheric approach にて、赤灰色の軟らかい境界鮮明な腫瘍を全摘した。14カ月後、左

側脳室体部に再発がみられ摘出した。1回目の組織は、核胞体比が大きく比較的均一な大きさの細胞が密に存在し、多層になっている true rosette formation がみられ、mitosis もみられ Ependymoblastoma と診断した。免疫組織では、GFAP、Vimentin ではわずかに陽性、Cytokeratin は陽性で、NF は陰性であった。2回目の組織は、1回目とは異なり、細胞は比較的疎で、分化した乳頭腫を思わせるような構造がみられた。GFAP、Vimentin、Cytokeratin、NF は前回と同様であった。

症例2は4ヶ月 男児。

頭部外傷後頻回の嘔吐があり、水頭症を指摘され、脳室ドレナージ施行。入院時神経学的異常は認めなかった。CTでは、garland shape に造影される mass が左側脳室体部に突出してみられた。MRIは、T<sub>1</sub> 画像で等信号、T<sub>2</sub> 画像は中心部で高信号、周辺で低信号であった。手術は interhemispheric approach にて、全摘した。50日後、小脳虫部から右小脳半球に腫瘍がみられ、後頭下開頭にて腫瘍を摘出した。1回目の組織標本では、比較的均一な中型の細胞が perivascular pseudorosette を形成し、mitosis も散見され、Ependymoma と診断した。免疫組織では、GFAP、Vimentin ともに陽性で、Cytokeratin、NF は陰性であった。2回目の組織標本では、1回目より未分化な紡錘形の細胞から成り、rosette formation はみられなかった。

以上、乳児の Ependymoblastoma、Ependymoma の2例を報告した。

## 13) Central neurocytoma の1例

国立奈良病院 脳神経外科

○松山 武、乾 松司  
竹村 潔、奥野 修三  
堀 浩

発症年齢が若く、大脳半球の正中部に位置し、光頭にて perinuclear halo を示す。tumor は、midline oligodendroglioma として有名である。1982年 Hassoun により central neurocytoma という新しい entity が提唱され、ほとんどがこの tumor に相当する可能性があるといわれている。

今回、central neurocytoma と思われる tumor を経験したので報告する。22才男性で、主訴は頭痛。頭部CTにて右側脳室前角に直径3cmのmassとしてみ

られ同側側脳室の拡大を認めた。MRI では、右 Monro 孔付近に attachment を認めた。手術は transcortical transventricular に行い、subtotal に extirpation を行った。組織像は、L.M. にて perinuclear halo を示す cell が honeycomb pattern を呈しており、oligodendroglioma と思われた。しかし、E.M. にては、lysosome-like structure, core vesicle, synaptic device がみられ、central neurocytoma と診断した。免疫染色では、NSE が陽性であった。本例のように L.M. にて、perinuclear halo を示す tumor は他に ependymoma, neuroblastoma などがあり、単に L.M. だけでの診断では誤る危険性がある。ゆえに、E.M. の所見で specific ultrastructure の同定と、免疫染色による同定の両方を行うことにより、確定診断がなされるべきである。

#### 14) Monro 孔付近より発生した intraventricular neurocytoma

済生会中和病院 脳神経外科  
 ○角田 茂, 合田 和生  
 川田 和弘  
 奈良県立医大 脳神経外科  
 渡部 安晴, 橋本 宏之  
 榊 寿右, 宮本 誠司  
 奈良県立医大 放射線科  
 岩崎 聖, 吉川 公彦

〔はじめに〕従来 midline oligodendroglioma と呼ばれていた腫瘍は、組織診断における電顕の導入により、その多くは neurocytoma もしくは ependymoma であることがわかってきた。今回我々は、Monro 孔付近より発生した neurocytoma を経験したので、組織学的考察を加え報告する。

〔症例〕35歳女性。主訴は頭痛・嘔吐。単純 CT では、左側脳室内に石灰化を伴う isodensity の腫瘍が認められ、造影 CT では増強されなかった。MRI では、左 Monro 孔付近より発生した側脳室内腫瘍の、第3脳室内への進展が確認されるとともに、腫瘍は、T<sub>1</sub> 強調画像、T<sub>2</sub> 強調画像どちらも isointensity に描出された。血管撮影では、左外側後脈絡動脈より栄養される腫瘍陰影が認められた。手術は、左前頭開頭にて行い、腫瘍を垂全摘し (80% = 40 g/50 g) した。

〔光顕所見〕腫瘍組織は、perinuclear halo を伴う細胞が粗に増殖している部分と、N/C 比の高い細胞が密に

増殖している部分より構成されていた。GFAP は両者ともに陰性、NSE は両者ともに陽性であったが、前者の方が陽性度が高く、より分化した細胞と考えられた。〔電顕所見〕腫瘍細胞の突起内に、dense core vesicle が確認され、neurocytoma の診断は確定した。

〔考察〕現在 WHO の分類では、neuroblastoma は存在するが、neurocytoma は存在しない。我々は、neural tumor の分類として、下記試案を考えた。Grade 1, 2 は neurocytoma, Grade 3 は anaplastic neurocytoma, Grade 4 は neuroblastoma と分類した。Hassounらの提唱した neurocytoma は、Grade 1~3 の空白を捕う幅の広い概念であり、臨床的・病理的検討が今後必要である。また発生母地としては、胎生期の subventricular matrix cell の遺残を考えているが、今後胎児脳における組織学的検討が必要と思われる。

#### 15) 嗅神経芽腫の1例

滋賀県成人病センター 脳神経外科  
 ○鈴木 啓史, 小西 常起  
 織田 祥史  
 同 耳鼻咽喉科  
 井村 真理, 林 正彦  
 同 神経内科  
 中村和雄, 生天目英比古  
 藤本 直規

最近我々は、鼻出血にて発症した嗅神経芽腫の一例を経験したので若干の文献的考察を加え報告をした。症例は71歳の男性。主訴は鼻出血であった。初診時右鼻腔内に鼻出血性のポリープ様腫瘍がみられたためバイオプシーを行なったが周辺肉芽組織のみ認められた。CT スキャンでは、造影剤にて不均一に増強される占拠性病変を両篩骨洞、右前頭蓋窩に認めた。MRI で腫瘍は T<sub>1</sub> 強調画像にてやや low intensity, T<sub>2</sub> 強調画像にて heterogenous な high intensity を示した。右前頭開頭および Caldwell-Luc 法による腫瘍摘出術を施行した。右前頭蓋窩にある腫瘍は嗅球周辺の硬膜との癒着はみられたものの、硬膜自体の連続性は保たれており、右篩骨洞との連続性はなく、右鼻腔との連続性が示唆された。腫瘍は耳鼻咽喉科との協同手術にて一次的に全摘出できた。病理組織検査は back ground が fibrillary で、Flexner type を含む rosette 形成がみられ、嗅神経芽腫の診断であった。その後、化学療法および放射線療法を施行した。

嗅神経芽腫は鼻腔内粘膜上皮に発生すると考えられる比較的稀な腫瘍で、1924年の初めての報告以来、今までに発表された症例数は200例余りとされている。鼻閉、鼻出血にて発症する事が多く、このため大部分の報告は耳鼻科領域からなされてきた。しかしながら約20%に頭蓋内浸潤または転移がみられ、脳腫瘍症状にて発症した例もみられる。成長は比較的緩徐で放射線感受性が高いためか5年生存率は50%といわれる。しかし再発率も高く、近傍組織への浸潤がしばしばみられる。症例が散発的なためか化学療法についての体系的な研究がなされておらず今後の報告が待たれる。

## 16) 小脳神経膠芽腫の1例

大阪医科大学 脳神経外科

○住岡 真也, 高塚 広行  
藤井 省吾, 山下 正人  
竹内 栄一, 黒岩 敏彦  
志熊 道夫, 太田 富雄

中谷医院 (高槻市)

中谷 一臣

神経膠芽腫は成人大脳半球に原発する最も悪性な脳腫瘍で、小脳原発のものは稀であるといわれている。今回我々はMRI等により、小脳腫瘍と診断し、組織学的に神経膠芽腫であった1例を経験したので報告する。

症例は38才の女性。昭和63年3月6日、突然の眩暈・右下肢の脱力感・書字困難を認め、近医受診後当科入院となる。入院時神経学的所見では、体幹失調および右小脳半球症状を認めた。CTでは、小脳虫部から右小脳半球にかけ、plainでやや不規則なiso~low densityのmassを認め、enhanced CTでiso densityの一部がheterogeneousに増強された。またMRIでは、T<sub>1</sub>強調像では同部が低信号域、そしてその周囲にやや高信号域を認め、T<sub>2</sub>強調像ではそれらは不規則な高信号域を示した。なお脳血管造影では明かな腫瘍陰影は認められなかった。4月5日、第1回腫瘍摘出術施行。腫瘍は肉眼的に灰白色のやや硬い部分と、乳白色の軟らかい部分からなり、摘除は比較的容易であったが、脳幹部への侵襲を考慮し、部分摘出に終わった。術中迅速標本による組織学診断はmalignant astrocytomaであった。術後CTで約60%の残存腫瘍が確認されたため、4月21日、第2回腫瘍摘出術を施行し、腫瘍をほぼ90%摘除した。永久標本による腫瘍組織は、

pleomorphism, mitosis, necrosis, pseudopallisading endothelial proliferation等の所見を有し、glioblastomaと診断した。術後、放射線療法の施行により、CTおよび臨床上の改善傾向を認めたが、5月31日腫瘍内出血を起し、6月6日、死亡した。剖検は得られなかった。

小脳原発の神経膠芽腫は稀であ、従来の報告よりも急激な経過をとった1例を経験したので報告した。

## 17) 延髄 pilocytic astrocytoma の1症例

兵庫県立塚口病院 脳神経外科

○伊藤 昌宏, 今井 昭和  
頼 正夫, 佐藤日出男

延髄の髄内腫瘍は比較的まれなものとされ多彩な神経症状を呈し、その診断と治療は困難とされている。今回我々は、延髄に発生したcystic pilocytic astrocytomaの1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。症例は、59才男性、10カ月前より左下肢のしびれ感出現し、徐々に上肢へと広がった。3カ月後、嚥下困難、味覚消失出現した。さらに3カ月後、後頭部痛、嚥下困難増悪し当科紹介入院となる。

入院時、右下肢と左半身の知覚鈍麻、左Horner症候群、左角膜反射低下、右顔面神経麻痺を認めた。神経放射線学的には、magnetic resonance imagingにて、medullary tumorと診断し後頭窩開頭術、椎弓切除術施行した。腫瘍はintramedullary cystic tumorであった。pilocytic astrocytomaと組織診断され、術後リニアック5000rad局所照射を行った。現在、左下肢の知覚鈍麻を認めるのみである。

## 18) グリオーマと鑑別の困難であった脳梗塞および放射線壊死の一例

天理よろず相談所病院 脳神経外科

○新阜 宏文, 牧田 泰正  
鍋島 祥男, 鄭 台頭  
樺 篤, 飯原 弘二

症例は46才の女性で、歩行障害及び失語症を主訴とし昭和62年2月当院を受診した。

CT scanを施行すると左側頭葉先端部にlow density areaを認め、軽度のmass effectも認められた。脳血管撮影上は主要血管の閉塞や狭窄、腫瘍陰影など明らかな所見は見られなかった。ステロイドおよび浸



透圧性利尿剤の投与により、患者の症状は比較的短期間のうちに軽快した。low grade glioma と診断し左側頭葉の部分切除を行った。摘出した腫瘍組織は、二つの部分に分けられ、一つは CT scan 上 low density area を示した部分で主に necrotic tissue であり、もう一つは側頭葉の比較的表層部から得た標本で、glial tissue の増生が認められた。脳梗塞とそれに伴う反応性の gliosis あるいは low grade astrocytoma が考えられたが、鑑別は困難であった。glioma の可能性を考慮し、局所に 60 Gry の放射線治療を行うとともに、ACNU の全身投与を行い、患者は退院した。

退院後、しばらくは症状に変化は認められなかったが、昭和63年4月、一過性の右片麻痺が出現し、CT scan でも左側頭葉中心に低吸収域の拡大を認めた。脳梗塞の進行と解釈し抗凝固剤の投与を開始するとともに、眼瞼の黄色腫と高脂血症を認めたため、抗高脂血症剤の投与を開始した。しかしその後も症状は進行し、同年6月には左動眼神経麻痺、構語障害など脳幹部障害も出現して来た為、再入院となった。CT scan では、左側頭葉内側中心に造影効果をもとめ、MR-CT でも同部は不規則な高信号領域を示し glioma の再発が疑われたが、これらの所見のみでは脳梗塞および放射線壊死、再発性 glioma の鑑別は困難であった。PET-study を行ったところ、同病巣部の一部に glucose 活性の残存する部位を認めた。再発性 glioma の可能性も考え生検を行ったが、組織診断は放射線壊死であった。患者は現在、ステロイドの使用で症状の一部は軽快しつつある。

## 19) 定位的脳手術による転移性腫瘍の治療

和歌山県立医科大学 脳神経外科

○横手 英義, 駒井 則彦  
中井 易二, 湯川 修也  
板倉 徹, 林 靖二

CT scan や MRI の検査診断機器の発達により、転移性脳腫瘍が小さなうちに発見されるようになってきた。今回、我々は6例の転移性脳腫瘍患者(15個の腫瘍)に対して、定位脳手術法により、高周波またはレーザーによる局所加温法を行い、腫瘍を破壊する治療を行った。対象とした症例は男3例、女3例、年齢は51才から74才で平均65才であった。造影 CT にて腫瘍が充実性で腫瘍径が 25 mm 以内の5症例に対しては、

直径 2~4 mm のプローブを定位脳手術法により腫瘍内に刺入し高周波による組織破壊装置(ラジオニクス社製)を用いて、腫瘍の大きさに応じて2~5分間プローブ先端を70~80°Cに加温し腫瘍を凝固破壊した。また、嚢腫を有する転移性腫瘍1例には、YAG レーザー光をプローブ先端でプローブ刺入方向と直角方向に光を反射することの出来る、我々の開発した直径3.6 mm のプローブを定位的に腫瘍嚢腫中心に刺入し、周囲の腫瘍壁に向けて10W-200J, 10W-300J のレーザーサーミアを行った。〔結果〕高周波による凝固破壊を行った14個の脳腫瘍中、術後3日目の造影 CT にて完全に腫瘍が造影されなくなった腫瘍は6個、その後2個の腫瘍が再発した。また、同じく術後3日目 CT にて破壊巣が小さく一部造影される部位が残っていた8個の腫瘍では、3個はさらに増大し、3個はその後消失、2個の腫瘍ではその後造影される部位の大きさは変わらなかった。直径 4 mm のプローブを用い 80°C 5分間の加温にて、CT 上最大約 25 mm の破壊巣が得られた。レーザーサーミアを行った1例では、術後腫瘍の縮小とともに、腫瘍周囲の浮腫の著しい改善を認めた。〔結論〕小さな転移性腫瘍に対して、定位脳手術法を用いることにより、侵襲が少なく腫瘍に確実に到着し、局所加温を行い腫瘍を破壊する方法は、転移性脳腫瘍に対する新しい手術法となると考える。

## 20) 頭蓋底部腫瘍に対する orbitofrontotomalar infratemporal approach の経験

国立大阪南病院 脳神経外科

○湯浅 隆史, 大西 英之  
川田 和弘, 都築 俊英  
野口 博史

頭蓋底部腫瘍に対しての extratemporal approach の報告は多いが最近になり、中頭蓋底部および錐体部への前側方からの接近法として、orbitofrontotomalar infratemporal approach がその有用性とともに発表されている。

我々も、中頭蓋底部および下部に発生した耳下腺由来の悪性混合腫瘍に対し、同 approach による摘出術を施行し、良好な結果を得たのでその手技、問題点を中心に若干の文献的考察を加えて報告する。

症例は57才女性。昭和40年に左耳下腺腫瘍摘出術を

施行。昭和58年11月に左中頭蓋底部に転移した悪性混合腫瘍に対し subtemporal approach による摘出術を施行。昭和62年6月に左 parapharyngeal space に発生した同腫瘍に対し sublabial-transmaxillary approach にて摘出術を施行。放射線治療後、軽度の左V, VI, VII脳神経麻痺を残すのみとなり退院した。

昭和63年1月より、右VI脳神経麻痺が出現。MRIにて、右傍斜台部、左中頭蓋底部、左中頭蓋底部に転移腫瘍を認めためて再入院となった。昭和63年3月、右傍斜台部腫瘍に対し、subtemporal-infratemporal fossa approach にて摘出術を施行。後、右VI脳神経麻痺は消失した。

今回、残存する左中頭蓋底および下部の腫瘍に対し、orbitofrontomalar infratemporal approach による摘出術を施行した。

左前頭側頭開頭の後、眼窩上・外側縁とともに頬骨・頬骨弓を切除し、上・下眼窩裂を開放して、前側方から infratemporal に中頭蓋底に接近することにより、正円孔・卵円孔を拡大して海綿静脈洞に浸潤した腫瘍および錐体下面から下部におよぶ腫瘍を摘出し得た。

頭蓋底部腫瘍に対しては、extradural approach が基本である。中頭蓋底部に対しては infratemporal fossa approach が有用であるが、眼窩縁・頬骨の切除を追加する本法により、前側方からの approach がさらに容易となる。

## 21) Neurocutaneous melanosis に併発した頭蓋内原発性悪性黒色腫の1例

多根病院 脳神経外科

○宮川 秀樹, 鈴木 俊久  
得能 永夫, 田村 克彦  
西川 浩

大阪市立大学 脳神経外科

勝山 諄亮, 西村 周郎

これまで頭蓋内原発性悪性黒色腫の術前診断は一般に困難とされてきた。その理由としては、本腫瘍の頭蓋内原発性腫瘍に占める頻度が0.1%ときわめて稀なことや、CT scan, 脳血管撮影など従来の神経放射線学的検査法では、本腫瘍の診断が可能なほどの特徴的な所見が得られないためと思われた。最近稀な母斑の1つである neurocutaneous melanosis に伴って発生したと考えられる頭蓋内原発性悪性黒色腫の1例を経験し、MRI, および <sup>123</sup>I-iodoamphetamine

(I-IMP) を用いた SPECT が本腫瘍の診断に有用であると思われたので報告した。症例は55歳男性で、3ヶ月前よりの頭痛を主訴に来院した。右上肢に巨大な有毛性色素性母斑を認めたが、神経学的に異常はなかった。単純CTでは左側頭葉内側及び前頭蓋底にほぼ均一な high density の腫瘍が認められた。さらに、sylvian fissure, insula 等の脳表にも high density の多発性病巣が見られ、これらは造影CTで軽度に増強された。MRIではCTでみられた腫瘍は、T1強調像で灰白質よりも high intensity に、T2強調像では iso から low intensity に描出され、脳腫瘍の多くが T1, T2 の延長をきたすのとは異なった MRI 信号強度を示した。最近脳血流イメージ剤である <sup>123</sup>I-IMP がメラニン産生部位に集積することを利用して悪性黒色腫の診断に用いられつつあるが、本症例にもこの検査法を試みたところ、<sup>123</sup>I-IMP 静脈内投与24時間後の SPECT で CT, MRI に一致して左前頭蓋底から側頭葉にかけて <sup>123</sup>I-IMP が異常に集積しているのが認められた。本症例では手術は施行しなかったが、髄液細胞診でメラニン色素を含んだ核の大きな細胞を認め、核分裂像も伴っていたため頭蓋内悪性黒色腫と診断した。色素性母斑の biopsy では悪性所見は認めず、全身検索でも頭部以外の原発巣は発見されなかったため、頭蓋内原発と思われた。

## 22) AIDS に伴う中枢神経系内病変の神経放射線学的並びに病理組織学的所見について

天理よろづ相談所病院 脳神経外科

○樺 篤

東京都済生会中央病院 内科

高木 誠

モンテフィオーレメディカルセンター  
神経病理部門

平野 朝雄

AIDS に伴う中枢神経系内病変のうち外科的治療の対象となるのは日和見感染症に伴う脳膿瘍・肉芽腫性病変それに悪性リンパ腫などが知られている。

今回、ニューヨーク・モンテフィオーレメディカルセンターで経験した AIDS に伴う頭蓋内病変で手術を施行された症例のなかから2例の頭蓋内原発悪性リンパ腫、2例の進行性多巣性白質脳症 (PML)、1例の

トキソプラズマ症を選び CT 並びに MRI 所見, そして病理組織所見を中心に検討した. 以下悪性リンパ腫の1例を呈示する.

〔患者〕65才, 黒人

〔病歴〕3年前, 売春婦と交渉あり. 1986年カリニ肺炎のため入院し, HIV 抗体陽性を指摘される. 翌年7月, 左片麻痺・尿便失禁のため再入院となる.

〔神経放射線及び病理所見〕右後頭葉内に造影剤投与前やや高吸収域, 投与後著明に増強される病変が存在した. 定位的に病変部組織を採取したところ核小体の明瞭な比較的大型の核を有する類円形の細胞が密集し悪性リンパ腫と診断された. 当患者は頭部への放射線治療終了頃より全身状態悪化し発症より8カ月後に死亡した. AIDS 患者においてはこのほかサイトメガロウィルス感染症, クリプトコックス症等, 多くの日和見感染症に伴う多巣性病変を生ずる可能性が高く, AIDS に対する根本的治療のない現状ではあるが病巣の組織診断を早期に行い対照的療法を行っているのがモンテフィオーレ病院の現況である.

## 23) Lectin Binding in Gliomas

Department of Neurosurgery, Hyogo  
College of Medicine

X. C. Wang, N. Kochi  
and E. Tani

*Ricinus communis* agglutinin (RCA-1), *Ulex europaeus* agglutinin (UEA-1), wheat germ agglutinin (WGA), peanut agglutinin (PNA) and concanavalin A (Con A) were chosen to map their binding sites in glioblastomas, astrocytomas, ependymomas and oligodendrogliomas on the sections of formalin fixed and paraffin embedded tissues, by means of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) method. The stained patterns were observed as following.

Cytoplasmic binding of tumor cells was noted only in RCA-1, WGA and Con A. It was densely stained in a great number of tumor cells in glioblastomas, malignant astrocytomas and some ependymomas, and lightly stained in a small number of tumor cells in oligodendrogliomas, low grade astrocytomas and ependymomas.

Cytoplasmic binding of macrophages was very strong with RCA-1, WGA and Con A, the stained

cells often clustered in the looser areas of tumor or surrounded the vessels.

Although cytoplasmic binding of macrophages could be seen with UEA-1 and PNA it was not so strong, the number of stained cells usually was very rare. Cytoplasmic binding of large neurons was conspicuous with Con A, relatively weak with WGA and RCA-1. Endothelial cell staining was conspicuous in UEA-1, WGA and RCA-1, it was not dense enough for emerging the micro vessels against the densely stained background in Con A. Fibrillary network staining in all gliomas showed high intensities in Con A and WGA, relatively low intensities in RCA-1, negative in UEA-1 and PNA.

Our results suggest that the lectin binding behavior somewhat varies with the histologic types of gliomas. In addition, lectins, particular RCA-1 and WGA may be good tools for histochemical evaluation of macrophage infiltration in brain tumors.

## 24) 5-bromodeoxyuridine (BrdU) 標識細胞の分布の空間パターン解析

大阪市立大学 脳神経外科

○江頭 誠, 勝山 諄亮  
西村 周郎

川崎医科大学 数学教室  
有田清三郎

5-bromodeoxyuridine (BrdU) を用いた脳腫瘍の成長解析の研究は, 長島, 星野らにより導入されて以来広く行われている. 増殖能の指標としては labeling index (LI) が従来より用いられているが, 現在の LI の算出法では不均一な成長動態を示す例においては, サンプルングの方法により LI の値が変動する可能性が考えられる. そこで, 従来の LI の算出法におけるサンプルングの際のこの問題を明かにするため, 距離法による BrdU 標識細胞の空間パターン解析を試みた.

対象および方法: 2例の髄膜腫の70%エタノール固定標本を用い, 抗 BrdU 単クローン抗体による免疫組織化学染色を施行した. この切片を光学顕微鏡下に写真撮影し, 150倍の印画写真を作製した. この写真の上に BrdU 標識細胞と判定された細胞をマークしたのちに, 350×350 mm の active tablet area (Graf/

Pen, Model GP3) に適合する大きさに縮小し、コンピュータシステムに入力、解析し、腫瘍細胞および BrdU 標識細胞の分布を均一、ランダム、集塊分布の3つに分類した。

結果：2例の髄膜腫において腫瘍細胞は均一型に分布し、BrdU 標識細胞の分布はランダム型の空間パターンを示した。

考察：距離法による空間パターン解析は、主に動物の生態調査を目的とする分野に用いられてきたが、臨床医学分野においてはあまり利用されていない。今回私たちはこの方法を脳腫瘍の成長解析に導入し、その結果対象とした2例の髄膜腫においては BrdU 標識細胞の分布はともにランダム型と分類された。このような症例においては、従来の LI の算出法でもランダムサンプリングにより許容される LI が得られることが示唆された。今後、対象を広げ空間パターン解析の有用性を検討する予定である。

## 25) T98G glioma 細胞における P53 蛋白の発現

国立大阪病院 脳神経外科

○山本 弘志, 赤木 功人

大阪大学 脳神経外科

有田 憲生, 瀧 琢有

泉本 修一, 平賀 章壽

大西 丘倫, 早川 徹

最上平太郎

P53 蛋白は, oncogene 産物の1つと考えられている核蛋白で, 多種の腫瘍細胞で発現している。生物学的機能は明かでないが, G1 期の進行に何等かの働きをしているものと想定される。serum(-) の条件では G1 期 arrest を生じるとされる T98G glioma 細胞を用い, 各種の培養条件下で P53 蛋白の発現に関し検討した。

〔方法〕T98G glioma 細胞を G1 期 arrest を生じるとされる培養条件, すなわち serum(-)lle(-), Na-butyrate 1 mM, thymidine 1 mM 添加の計4条件で培養し, P53 蛋白の発現を ABC 法を用い免疫組織学的に検討した。同時 cycling cell の marker としては, 抗 DNA polymerase  $\alpha$  抗体および Ki67 抗体を用い, S期細胞の marker としては, BrdU 取り込み率について同様の染色を行った。

〔結果〕P53 蛋白について4条件のもとで, 48時間培養後の発現をみると serum(-), Na-Butyrate 群では陽

性細胞は少ないが, thymidine 添加群で陽性率は約30%であり lle(-) では陽性率は約25%であった。P53 蛋白 labeling index の経時の変化をみると同じ G1 期に同調されていても P53 蛋白の発現は各条件により異なり, serum(-) および Na-Butyrate 添加群では6時間経過しても僅かに増加するのみであった。BrdU 取り込みについては, thymidine 添加48時間後と, そのあと10%FBS を含む培養液に戻して1時間経過したもので比較すると, labeling index は約10%から約35%と急激な上昇を示した。thymidine 添加群では, 10%FBS を加えることにより S期細胞が急激に増えており, この条件では, S期にかなり近い G1 期に細胞を同調していることが示唆された。G1 期同調法とされる4条件は, それぞれ arrest の phase が異なり serum(-), Na-Butyrate 添加群では G1 期の早期にまた lle(-), thymidine 添加では G1 期の後期に細胞が同調されると考えられる。

(結論) ヒト glioma 細胞でも P53 蛋白が発現し, その発現は G1 後期で強いことが示された。

## 26) フローサイトメトリーによる glioma の細胞周期と GFAP 染色性との関係

関西医科大学 脳神経外科

○河本 圭司, 稲垣 隆介

坂井 信幸, 大内 雅文

安田 敬済, 諏訪 純

松村 浩

Glioma を同定する場合, glial fibrillary astroprotein (GFAP) の免疫組織染色が用いられている。しかしこのルーチンの方法によっても必ずしも染色性が一定しないことがある。この染色性に関して, 増殖細胞の細胞周期によって染色性が異なるのではないかと考えられ, propidium iodide (PI) による核 DNA 量にもとづいた細胞周期と, FITC 標識 GFAP による GFAP 染色性との関連について, フローサイトメトリー (FCM) を用いて検索した。

方法：我々の教室で樹立した glioma 株 KMU 100 と TC 430 を用いた, 2つの株について, まず GFAP 染色 (DAKO) し免疫組織学的に検討した。対数増殖期細胞について, PI と GFAP monoclonal 抗体を用いて, 間接法による FITC 標識 GFAP の二電同時染色を行い, FACS tar にて DNA-histogram より細胞周期に対

する FITC 陽性細胞率 (GFAP 陽性細胞) を測定した。結果: ①GFAP 染色による顕微鏡所見では, KMU 100 は多くは陰性で, TC430 は多くは陽性であった。②FCM では, KMU100 の PI による DNA-histogram は増殖パターンを示したが, GFAP 陽性細胞は少なかった。TC430 の PI による DNA-histogram は, 二峰性のパターンを示し, GFAP 陽性細胞が多くみられた。③TC430 において, DNA-histogram より  $G_0/G_1$  期, S 期,  $G_2+M$  期細胞を各々 gating し, 各々の GFAP 陽性細胞率を測ると,  $G_0/G_1$  期の細胞の陽性率は低く, S,  $G_2+M$  期の方が高値を示した。結果: Glioma の細胞周期により, 染色性が異なり, S,  $G_2+M$  期細胞に GFAP 染色性が高いと考えられた。

## 27) 多形性神経膠芽腫における RFLPs の検索

京都府立医大 脳神経外科  
○藤本 正人  
テキサス大学 細胞生物学教室  
S. L. Naylor,  
P. J. Sheridan  
同 脳神経外科  
J. L. Story

多形性神経膠芽腫 (GM) の発生に関する分子レベルでの解明は現在のところ明らかではない。他の神経系腫瘍のヒト網膜芽細胞腫, 小細胞性肺癌, 髄膜腫等では, ある特定の染色体上の一定部位の欠失が知られ, 同部に発癌抑制遺伝子の存在が推測されている。GM の染色体分析でも第10番染色体の欠失が知られている。そこで, GM における第10番染色体の欠失をより確実に証明するため5例の GM において Restriction Fragment Length Polymorphisms (RFLPs) を検索した。

使用した polymorphic marker は IL2R (interleukin 2 receptor), PLAU (plasminogen activator, urokinase), DIOS1, HPIO である。方法は腫瘍ならびに同一患者の白血球 DNA を特定の制限酵素で切断し, Southern blot を作り, 上記 marker と hybridization を行った。結果は5例中, 4例が少なくとも1つの marker で heterozygosity を失っていた。他の染色体 marker では一例で第8番 (C A2), 第22番 (SIS) の heterozygosity を失っていた。

このような第10番染色体の欠失はこの悪性腫瘍の発

生とかわりがあるかもしれない。そして, これらの欠失遺伝子は recessive oncogene と推測される。

## 28) 悪性脳腫瘍による chemotactic factor の産生について—グリオーマの浸潤性増殖における役割—

大阪大学 脳神経外科  
○大西 丘倫, 有田 憲生  
早川 徹, 最上平太郎  
関西労災病院 脳神経外科  
泉本 修一  
医誠会病院 脳神経外科  
瀧 琢有  
国立大阪病院 脳神経外科  
山本 弘志

目的: 悪性グリオーマの発育の特徴としてその高度な浸潤機能が挙げられる。一般に腫瘍の浸潤性増殖は単なる腫瘍増殖の結果ではなく, 腫瘍細胞がその運動能を増して, 宿主の正常組織内へ活発に移動することによって生ずることが明らかとされてきた。本研究は, グリオーマ細胞が自身の運動能を高める因子を産生しているかどうかを検索することを目的とした。

方法: C6 glioma を無血清培地で培養後, conditioned medium (CM) を得, C6 glioma 細胞に対する遊走能を 48-well micro chemotaxis chamber を用いた modified Boyden chamber assay 法にて測定した。filter は Nucleopore membrane (孔径  $8\mu\text{m}$ ) を使用した。上室に C6 glioma 細胞を下室にその CM 又は対照液 (MEM) を入れ,  $37^\circ\text{C}$ ,  $5\% \text{CO}_2$  条件下で4時間培養後, filter 下面に遊走してきた glioma 細胞を染色し, その数をカウントした。また, 遊走様式を検討するため checkerboard analysis を行った。一方, CM を分子量 10 kd の透析膜を用いて透析濃縮を行った後, 同様に C6 glioma 細胞に対する遊走活性を測定した。

結果: (1) C6 glioma の conditioned medium (CM) は自身の細胞に対して著明な遊走活性を示した。(2) この遊走活性は濃度依存性であり,  $1/4$ 濃度の CM でも対照に比べ有意な活性を示した。(3) checkerboard analysis により, この遊走活性には走化性 (chemotaxis) のみならず, 化学運動性 (chemokinesis) も存在することが示された。(4) 形態学的に, 遊走細胞は非遊走細胞に比べ, 細胞突起の消失と胞体及び核の増大を示した。

(5)分子量 10 kd の透析膜による CM の透析濃縮分画にも C6 glioma 細胞に対する遊走活性は温存されていた。

結論：C6 glioma 細胞は自身の細胞運動能を促進させる chemotactic factor を分泌している。この factor は分子量 10 kd 以上の高分子で走化能のみならず化学運動能をも有しており、グリオーマの浸透性増殖に重要な役割を演じているものと推察される。

## 29) 神経系細胞の分化とチロシンリン酸化の関連性に関する検討

京都大学医学部 脳神経外科

○松本 真人, 山崎 俊樹  
宮武 伸一, 菊池 晴彦

金沢大学医学部 脳神経外科

山下 純宏

京都大学ウイルス研究所 病理部

秋山 徹, 難波雄二郎

〔目的〕チロシンリン酸化酵素をコードしている細胞性癌遺伝子 *c-src* や *c-fyn* は神経系で多量に発現していることから、神経系細胞の分化と細胞内タンパクのチロシンリン酸化との関連が示唆されている。今回我々はヒトの神経芽細胞腫 (NB) 由来の培養細胞株およびラットの線維芽細胞由来の形質変換株 (SRA-3Y1) を用い神経系腫瘍における分化と細胞内タンパクのチロシンリン酸化との関連性について検討し若干の知見を得たので報告する。

〔方法〕1. ヒト NB 細胞株 SK-N-DZ にチロシンリン酸化酵素阻害剤であるゲニステインおよびエルブスタチンを作用させ、形態学的変化を経時的に観察するとともに、分化抗原 (neurofilament) の発現を免疫組織化学的に検討した。2. ラットの線維芽細胞由来で *v-src* 遺伝子によりトランスフォームした細胞株 SRA-3Y1 に対して抗リン酸化チロシン抗体を用いて免疫沈降法により細胞内タンパクのチロシンリン酸化を解析し、ヒト NB 細胞 SK-N-DZ の retinoic acid による分化誘発株と比較して細胞内基質タンパクの違いについて検討した。

〔結果〕1. これらの薬剤によりヒト NB 株は経時的に神経様突起を伸長させ、免疫組織化学的には神経系の分化抗原であるニューロフィラメントの発現増大が認められた。2. 免疫沈降法により *v-src* 導入株と分化誘発株ではチロシンリン酸化タンパクを示すバンド

の数量的相違が認められ、かつニューロン系の分化誘発細胞では neuron specific *c-src* の存在が示唆された。

〔結論〕ゲニステインとエルブスタチンは構造も作用機序も異なることから、これらの薬剤による NB 細胞の分化誘導にはチロシンリン酸化阻害が関与している可能性があると考えられる。またチロシンリン酸化を受ける細胞内基質タンパクが分化誘発株と形質変換株とで異なることが示唆された。

## 30) ヒト・グリオーマにおける癌遺伝子 *c-myc* の発現と腫瘍悪性度との関連

大阪府立成人病センター 脳神経外科

○中島 義和, 中川 秀光

大阪大学 脳神経外科

吉峰 俊樹, 早川 徹

庭井 武, 村澤 明

中田 博幸, 最上平太郎

〔目的〕癌遺伝子 *c-myc* は細胞の増殖や分化などの基本的な機能の発現に大きな役割を果していると考えられている。この遺伝子はいく種かの癌組織においてしばしば発現が亢進しており、またその発現と腫瘍の臨床的悪性度との関連も示唆されているが、脳腫瘍におけるこの遺伝子の発現についてはまだほとんど検討されていない。そこで *c-myc* 遺伝子産物に対するモノクローナル抗体を用いた免疫組織化学的方法により、各種悪性度のヒト astrocytoma 系腫瘍におけるこの遺伝子の発現状態を検討した。

〔方法〕手術により得た各種悪性度のヒト astrocytoma 系腫瘍36例 (grade 2; 8例, grade 3; 12例, grade 4; 16例) のホルマリン固定パラフィン包埋切片について、合成 *c-myc* ペプチドに対し作製されたモノクローナル抗体を用いた酵素抗体法 (ABC法) をおこなった。

〔結果〕ほとんどの例において細胞核および細胞質内に *c-myc* 産物陽性反応が認められた。Astrocytoma grade 2例に比べ、grade 3および4例では強陽性反応を示す細胞が増加した。しかし細胞核内の *c-myc* 産物は grade 3例で最も強く、grade 4例では若干減弱する傾向がみられた。細胞質内の陽性反応は grade 4例において強調されることが多く、とくに大型細胞の細胞質内に豊富に認められた。

〔結論〕癌遺伝子 *c-myc* の発現はヒト astrocytoma 系腫瘍において広く認められ、しかも組織学的悪性度の

高い例で亢進する傾向がみられた。この遺伝子産物は本来細胞核内において DNA と結合し、細胞機能の制御にたずさわると考えられているが、今回の検討では細胞核内の他細胞質内にも豊富に認められ、しかも腫瘍の悪性度や細胞の種類により両者における分布が微妙に異なる傾向がみられた。このような c-myc 産物の発現や細胞内分布はグリオーマ細胞の腫瘍学的性格と密接に関連するものと考えられる。

### 31) In situ nick translation 法による培養 glioma 細胞の DNA 構造の評価

医誠会病院 脳神経外科

○瀧 琢有

甲村 英二

大阪大学 脳外科

有田 憲生, 泉本 修一

大西 丘倫, 平賀 章寿

早川 徹, 最上平太郎

国立大阪病院 脳外科

山本 弘志

〔目的〕抗癌剤の多くは、growth fraction にある腫瘍細胞に対し有効とされるが、多数の G<sub>1</sub> 期あるいは non-cycling cell が存在する。このような細胞の biology を理解し、有効な維持療法を確立する事を目的として、in situ nick translation 法を用いた以下の検討を行った。

〔方法〕glioma cell T98G は、serum-free の培養条件において、G<sub>1</sub>-arrest となるとされる。そこで subconfluent の状態にある腫瘍細胞を60時間 serum-free とした上で、10%FBS を含む medium あるいは EGF 単独、抗癌剤 VP-16 を含む培養液添加を施行した。酢酸アルコールで固定の後、<sup>3</sup>H-TTP 及び4種の dNTP, DNA polymerase I を含む反応液を加えた。乳剤に dipping の後、現像観察した。また in situ で nick translation が行われているかを確認する為に、各濃度の bleomycin にて治療し、同様の実験を行った。〔結果〕bleomycin の濃度依存性に、DNA に single strand break すなわち nick を生じた。serum-free で60時間培養した T98 細胞では、hematoxylin に核が濃染した胞体のほとんどない小型の細胞が出現しており、この細胞に特異的に grain の出現を認めた。serum 添加後この濃縮細胞は徐々に消失し、約3時間後にはみられなくなった。EGF 単独添加群では

nick の消失は認めなかった。DNA topoisomerase II を target enzyme とする抗癌剤 VP-16 を含む10% FBS medium 添加群では、添加後6時間後においても grain の多数認める小細胞は消失しなかった。〔まとめ〕①DNA single strand break の半定量化に in situ nick translation 法は有用である。②T98G 細胞では G<sub>1</sub>-arrest でクロマチンの高度に凝縮した細胞に、特異的に nick の集積を認めた。③この nick を有する G<sub>1</sub>-arrest cell が cell cycle を進行し、nick を解消する際には DNA topoisomerase II が関与している事が示唆された。

### 32) スードマウス皮下移植ヒト悪性グリオーマの組織学的変化

兵庫県立成人病センター 脳神経外科

○埜本 勝司, 山田 洋司

ヒト悪性グリオーマのスードマウスへの移植率は高くないが、我々はヒトグリオブラストーマの皮下移植に成功したので、培養細胞とスードマウス皮下移植腫瘍の組織学的変化について検討した。〔方法〕手術時に採取したヒトグリオブラストーマ組織の一部は10% FCS イーグル MEM にて5% CO<sub>2</sub> 下に培養し、一部を細切して生後5週令の Jcl/AF-nu および BALB/C/nu スードマウス皮下に移植した。培養細胞は継代してクローニングし、皮下移植腫瘍も3代目まで継代し、おのおの光顕、電顕的に検索し、免疫組織学的には光顕で GFAP, Vimentin, Cytokeratin, phosphorylated tyrosine について、電顕的には培養細胞について GFAP と Vimentin の金コロイド法による超高圧免疫電顕観察をおこなった。〔結果〕初代培養細胞は細長い突起をもち比較的胞体の豊かな細胞で GFAP, Vimentin 共に陽性であった。皮下移植腫瘍は培養細胞より細長い細胞が主体を占めたが、glioblastoma の組織形態を示しており一部に necrosis も認められた。免疫組織学的には GFAP よりも Vimentin の方が陽性率が高く、Cytokeratin は陰性であった。一部の腫瘍細胞に Phosphorylated tyrosine が陽性に認められた。皮下腫瘍は継代しても腫瘍組織境界部の間質反応は強いもののその組織形態は変化していないが、培養細胞は継代するにつれて、fibroblastic な形態をとり、GFAP の染色性が低下し Vimentin が強陽性になる傾向を認め超高圧免疫電顕でも中間系フィラメントは Vimentin のほうが優位であった。目下この皮下移植腫瘍を

用いて治療実験を進めているが、悪性グリオーマの治療実験モデルとして有用と思われる。

### 33) 悪性ヒトグリオーマ細胞の spheroid に対する LAK 細胞の有効性及びその細胞障害形態に関する電顕的考察

京都大学 脳神経学科

○岩崎 孝一, 宮武 伸一  
山崎 俊樹, 菊池 晴彦

金沢大学 脳神経外科

山下 純宏

目的: LAK 細胞の抗腫瘍効果に関しては多くの報告があるが, *in vitro* に限れば LAK 細胞の標的としては浮遊単細胞あるいは単層培養細胞が用いられる。標的が腫瘍塊 (spheroid) である場合の LAK 細胞の有効性及びその殺細胞の形態を *in vitro* の三次元モデルで検討するため以下の研究を行った。

方法: 標的細胞としては malignant astrocytoma 由来の U-251 MG を用い, これを 100 rpm で 3-5 日間振盪培養し直径 0.3-0.7 mm の spheroid とした。effector としては健康人の末梢リンパ球 (PBL) を 2U/ml の rIL-2 (武田薬品) で 3-5 日間 activate したものを LAK 細胞として用いた。10<sup>6</sup>/ml に調製した LAK 細胞を 24 穴プレートに 1 ml/well ずつ散布し, 各 well に spheroid を 1 個ずつ加えた。37°C 下で 12, 24, 48, 72 時間培養した後, 各 spheroid を PBS で洗浄, 固定し光顕, 走査型および透過型電子顕微鏡にて観察した。比較対照として同細胞濃度の PBL を effector に使用した。12 時間の <sup>51</sup>Cr 遊離法による U-251 MG に対する殺腫瘍効果は E/T 比 10/1 で, LAK 79%, PBL 10% であった。

結果: 走査型電顕による spheroid の表面構造は平滑で腫瘍細胞が均一に層状配列していたが, LAK を作用させると表面に多数のリンパ球が附着し時間的経過と共に表面の細胞が破壊され, spheroid 表面がクレータ状を呈した。またこのクレータの中にも多数の附着リンパを認めた。一方, PBL も spheroid の表面に附着するが表面構造を変化させるには至らなかった。光顕および透過型顕微鏡で spheroid の横断面を観察すると, LAK による spheroid の破壊は表面だけでなく 48-72 時間後ではその中心部にもリンパ球が浸潤し, 腫瘍の壊死像が認められた。PBL ではこの変化はみ

られなかった。

結語: *in vitro* でヒト悪性グリオーマ細胞の spheroid を標的に用いた三次元モデルで LAK の細胞障害の形態を電顕的に観察し, その抗腫瘍性を検討した。

### 34) カワスミ濃縮回転培養システムによる LAK 細胞の大量培養の試み

大阪大学医学部 脳神経外科

○清水 恵司, 田村 和義  
朴 啓彰, 松井 豊  
山田 正信, 岡本 裕  
馬淵英一郎, 森内 秀祐  
宮尾 泰慶, 早川 徹  
最上平太郎

〔目的〕我々の施設では, これまで脳腫瘍患者に対し, LAK 細胞を用いた養子免疫療法を行ってきたが, 常に活性の強い LAK 細胞を大量培養する事が重要な課題であった。今回我々は, カワスミ濃縮回転培養システムを用いて, LAK 細胞の大量培養を試みたので報告する。

〔方法〕脳腫瘍患者の末梢静脈から, Leukapheresis を繰り返してリンパ球分画を採取し, さらに lymphocyte separate medium (LSM) を用いて末梢リンパ球を遠心分離した。このリンパ球を, 4×10<sup>6</sup>/ml の濃度になるように complete medium (RPMI-1640+1×Non-Essential Amino Acids+1mM Sodium Pyruvate+1mM L-Glutamine+5×10<sup>-5</sup>mM 2-Mercaptoethanol+50μg/ml Gentamicin Sulfate+10% Human AB plasma+5 units/ml recombinant interleukin-2 (rIL-2)+25mM Hepes buffer+10 units/ml Heparin) 中に浮遊させたのち, カワスミ濃縮培養バック内袋に充填, さらに外袋に外液を入れ回転培養した。外液である RPMI-1640+25mM Hepes buffer medium は, 週に 2-3 回交換した。内袋で培養している LAK 細胞は, 第 2 週より週 2 回ずつ半量を取り出し, Ommaya reservoir より髄腔内か, 腫瘍切除腔内に投与した。また内袋には, 取り出した内液と同量の complete medium を追加し, 約 1 カ月間培養を続けた。この間, LAK 活性及び膜抗原を週 1-2 回測定した。

〔結果と結論〕LAK 細胞は, 培養開始後第 2 週目より急激に増殖をはじめ約 2 週間この状態が持続し, 第 4 週目に入ると徐々に増殖が低下してくる。この間の Cell Viability は, 常に 90% を越え, Phenotype の解析



では, IL-2 receptor の増加と共に, T細胞分画の占める割合が多くなった. LAK 活性は, 第4週目まで非常に高く保持されていた. 患者への投与細胞数は, 4週間後に初期培養細胞数の約10倍となり, 目標の  $10^{11}$  個の LAK 細胞を投与する事が可能となった.

### 35) ヒト・グリオーマ細胞の増殖におよぼす上皮成長因子, 抗成長因子抗体, 抗受容性抗体およびその抗抗体の効果

大阪大学 脳神経外科

○吉峰 俊樹, 早川 徹  
中島 義和, 薗井 武  
村澤 明, 最上平太郎

〔目的〕 上皮成長因子 (EGF) はその受容体 (EGF-R) がグリオーマ細胞に存在することや, 受容体遺伝子と部分的に高い homology をもつ癌遺伝子 erb-B の増幅が一部のグリオーマに認められることから, グリオーマ細胞の増殖に大きな役割を有すると考えられている. 今回の研究では EGF とそれに対する抗体, 2種類の異なった抗受容体モノクローナル抗体, および抗受容抗体に対する抗体 (抗抗体) がグリオーマ細胞の増殖に与える影響を観察し, EGF による細胞増殖調節のメカニズムを検討した.

〔方法〕 T98G ヒト・グリオブラストーマ細胞を用い, Eagle's MEM 中に(1)ヒト EGF (hEGF), (2) mouse anti-hEGF monoclonal antibody (MoAb), (3) mouse-anti-hEGF-R MoAb-A, (4) mouse anti-hEGF-R MoAb-B, および(5) mouse anti-hEGF-R MoAb-B+anti-mouse IgG Ab を添加し3日後に細胞数を数え, 対照と比較した.

〔結果〕 (1)hEGF (5および50 $\mu$ g/ml) の添加により細胞増加は促進されそれぞれ対照の170および181%となった. (2)anti-hEGF MoAb (1:60および1:600) により細胞増加は軽度抑制され65.9および62.5%となった. (3)anti-hEGF-R MoAb-A (1:10および1:100) により細胞増加は著明に抑制され14.4および4.5%となった. (4)anti-hEGF-R MoAb-B (1:10および1:100) による細胞増加の抑制はわずかであり80.0および76.4%となった. (5)anti-hEGF-R MoAb-B (1:10および1:100) にさらに anti-mouse IgG (1:10) を加えることにより細胞増殖は逆に促進され160および132%とな

った.

〔結論〕 今回の検討により, (1)hEGF はグリオーマ細胞の増殖促進効果を有し, (2)その効果は特異抗体の添加により抑制されることが示され, また(3)その受容体抗体による増殖抑制効果はおそらくその認識抗原部位により異なること, および(4)hEGF の作用発現には細胞膜受容体の clustering が関与することが示唆された.

### 36) マウスインターフェロン $\gamma$ ガンマ遺伝子導入細胞を immunogen とした能動免疫療法の試み

京都大学 脳神経外科

○西原 毅, 岩崎 孝一  
松本 真人, 宮武 伸一  
山崎 俊樹, 菊池 晴彦

金沢大学 脳神経外科

山下 純宏

京都大学ウイルス研 細胞ウイルス部  
渡部 好彦

〔目的〕 インターフェロン $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 遺伝子を導入した神経芽細胞腫株 C1300 細胞は表面抗原における主要組織適合抗原 (MHC Class I) 発現性の増加に起因してその tumorigenicity が低下し, また非免疫時の皮下接種腫瘍の浸潤リンパ球の解析より, IFN- $\gamma$  遺伝子導入細胞は immunogenicity が高く, 宿主に免疫反応を惹起することを前回報告した. 今回 IFN- $\gamma$  遺伝子導入細胞 C $\gamma$ 22 を免疫源としてマウスに能動免疫の成立を試み, 皮下腫瘍に対する新しい免疫療法の可能性を検討した.

〔方法〕 ①親株 C1300 あるいは C $\gamma$ 22 を同系マウスに皮下接種して一次感作とし, その後の親株 C1300 の生着性, ②C1300 細胞を一方の鼠径部皮下に, C $\gamma$ 22 を反対側鼠径部に, または③C1300 接種後5日目に C $\gamma$ 22 を同部位に接種し, 親株接種群とその生着率, 腫瘍増大およびマウスの生存期間の比較にて IFN- $\gamma$  遺伝子導入細胞の免疫源としての効果を検討した. さらに免疫した際の腫瘍内浸潤リンパ球の subset の解析を行い宿主の免疫反応の活性化を検討した.

〔結果〕 C1300 あるいは C $\gamma$ 22 を一次感作に使用すると C1300 では免疫の誘導が弱いのに対し, C $\gamma$ 22 で免疫したマウスでは腫瘍生着がみられなかった. C1300

と C<sub>γ</sub>22 を解剖学的に異なる部位に同時に接種すると、C1300 のみ接種したマウスに較べ平均生存期間に有意な延長が認められた。C1300 接種後 5 日目に反対側鼠径部に C<sub>γ</sub>22 を接種しても生存期間が延長した。

一方、C<sub>γ</sub>22 を C1300 接種部に局注すると、腫瘍増大が抑制され、生存期間も延長した。C<sub>γ</sub>22 の能動免疫により、リンパ球浸潤のみられなかった C1300 腫瘍内に C<sub>γ</sub>22 の腫瘍内と同様 L<sub>yt</sub>-2<sup>+</sup> あるいは L3T4<sup>+</sup> の T 細胞浸潤が著明に認められた。

〔結論〕 IFN- $\gamma$  遺伝子導入腫瘍細胞を用いた能動免疫は宿主の免疫反応を活性化し、抗腫瘍効果を誘導させることが判明した。これは遺伝子組換え技術を用いた新しい腫瘍免疫療法としての応用が可能と考えられた。

### 37) 新規制癌剤 FK-973 の悪性脳腫瘍に対する抗腫瘍効果及び神経毒性の検討

大阪大学医学部 脳神経外科

○山田 正信, 清水 恵司  
馬淵英一郎, 松井 豊  
森内 秀祐, 田村 和義  
朴 啓彰, 岡本 裕  
早川 徹, 最上平太郎

〔目的〕 新規制癌剤 FK-973 (藤沢) の悪性脳腫瘍に対する抗腫瘍効果を, *in vitro* 及び *in vivo* において検討すると共に, 中枢神経系に対する神経毒性を調べ, 髄腔内投与の可能性について検討した。

〔方法〕 1) マウス RSV-M グリオーマ及びヒト培養グリオーマ, 髄芽腫, 神経芽細胞腫細胞に対する FK-973 の抗腫瘍効果を crystal violet を用いた microcytotoxicity assay にて判定した。ACNU 耐性グリオーマ株についても検討した。2)  $5 \times 10^6$  個の RSV-M グリオーマ培養細胞を C3H/HeN マウスの大槽内に移植して実験 gliomatosis モデルを作製し FK-973 の治療効果を Median Survival Time (MST) により判定した。3) 妊娠9-10日目の C3H/HeN マウス胎児の脳幹腹側神経細胞を96穴平底マイクロプレートにて初代培養し, 培養5日目に FK-973 を最終濃度 5, 0.05, 0.0005  $\mu\text{g/ml}$  となる様に添加し, 2日後の生存神経細胞数を crystal violet を用いた microcytotoxicity assay にて測定した。

〔結果〕 1) FK-973 は, *in vitro* において, グリオー

マ細胞株のみでなく, 髄芽腫細胞株, 神経芽細胞腫細胞に対しても幅広い抗腫瘍効果を示した。又, ACNU 耐性株に対しても同等の抗腫瘍効果を示した。2) マウス meningeal gliomatosis モデルを用いた *in vivo* の治療実験では, FK-973 の 0.0005  $\mu\text{g/ml}$  大槽内投与群の MST は30日であり, コントロール群の23日に対して有意な MST の延長を示した。3) マウス胎児培養神経細胞を用いた FK-973 の神経毒性は 0.0005  $\mu\text{g/ml}$  の濃度では, ACNU 及び MTX と同様, 神経毒性は軽度であった。

〔結論〕 FK-973 は, 悪性脳腫瘍において, 著明な抗腫瘍効果及び幅広い抗腫瘍スペクトルを有し, 今後グリオーマや髄芽腫等の悪性脳腫瘍に対して局所及び髄腔内投与による有効な治療剤となりうる可能性が示唆された。

### 38) モルフォリノアンスラサイクリン系化合物 MX-2 の髄液内移行に関する検討

関西労災病院 脳神経外科

○泉本 修一, 奥 謙  
大阪大学 脳神経外科

山本 弘志, 有田 憲生  
早川 徹, 大西 丘倫  
瀧 琢有, 最上平太郎

熊本大学 脳神経外科

生塩 之敬

キリンビール医薬開発研究所

米島 伸泰

目的: モルフォリノアンスラサイクリン誘導体 MX-2 は  $\log P=2.75$  と強い脂溶性を示し, 血液脳関門の通過および悪性脳腫瘍に対する効果が期待される。そこで, 静脈内投与後, MX-2 が十分な髄液移行を示すかどうか検討した。また MX-2 内頸動脈内投与の可能性を検討した。方法: ①成熟家兔を気管切開, 調節呼吸下で大槽穿刺し, 間歇的な髄液採取を可能にした。MX-2: 5 mg/kg を大腿静脈より投与後, 経時的に髄液と動脈血を採取し, MX-2 の血清中および髄液中濃度を HPLC 法にて測定した。②雌 Wistar ラットの頸動脈に 1.5 mg/kg より 15 mg/kg の MX-2 を投与し, 急性毒性を検討した。比較のため MX-2 を尾静脈より注入し, 全身投与の毒性を検討した。結果・

①投与5分後より髄液中に MX-2 が検出され、45分後まで 70  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上を維持。その後低下し8時間後に 17  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上になった。血清中 MX-2 半減期は約80分で、10時間後でも 67  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の MX-2 が検出できた。また髄液中 MX-2 は血清に比べ遅れて排泄されるため、髄液/血清 MX-2 濃度比は、4時間後になり0.1を越えた。②内頸動脈投与群の LD<sub>50</sub> は 2 mg/kg と 3 mg/kg の間にあると推定された。各投与群で死亡直前に Evans blue 色素を注入し、血液脳関門破壊による色素漏出の可能性を検討したが変化は認められず、また、H. E 組織標本でも脳組織の変化はみられなかった。比較のために、静脈内投与での急性毒性を検討し、LD<sub>50</sub> は 2 mg/kg と 3 mg/kg の間と推定された。頸動脈内投与でも全身投与と同じ死亡原因が疑われ、消化管出血、下痢、るいそうの急性毒性作用が認められた。今後さらに、MX-2 内頸動脈投与後の脳組織内 MX-2 濃度測定を予定している。以上の結果より、MX-2 は悪性脳腫瘍臨床例に対しても治療効果が期待できるものと思われる。

### 39) Ethidium bromide を用いたニトロソウレア剤による DNA 架橋形成の解析

神戸大学 脳神経外科

○殺内 隆, 佐々木真人  
奥田 裕啓, 玉木 紀彦  
松本 悟

悪性腫瘍細胞に対するニトロソウレア剤の殺細胞効果の作用機序として、DNA の架橋形成 (interstrand cross-link) が重要とされ、過去この DNA 架橋形成解析法として、Alkaline elution 法が行われてきた。

今回我々は、Ethidium bromide を用いた、より簡便な DNA 架橋形成の解析法を基礎的に検討し、悪性脳腫瘍に対するニトロソウレア剤の感受性の評価に応用することを目的とした。

〔方法〕牛胸腺 DNA を、in vitro に種々の条件下でニトロソウレア剤を作用させ、Ethidium bromide で染色の後、蛍光分光光度計にて蛍光を測定した (Ex.: 525 nm, Em: 600 nm)。さらに 100°C, 5分間 DNA を denature した後の蛍光活性を測定し、%DNA cross-linked を算出した。また、培養細胞 (9L ラット glioma 細胞、および ACNU 耐性 R 細胞) を種々の条件下でニ

トロソウレア剤を作用させた後、各 cell lysate に対して、上記方法で、%DNA cross-linked を算出した。

〔結果〕in vitro での牛胸腺 DNA および 培養細胞に対して、dose dependent にニトロソウレア剤による DNA 架橋形成が評価した。また培養細胞では Alkaline elution 法による DNA 架橋形成の結果と、本解析法との結果がよく相関した。

〔まとめ〕Ethidium bromide を用いた DNA 架橋形成の解析法は、簡便かつ迅速であり、実験系においては、細胞致死効果を反映すると考えられた。

### 40) Human Medulloblastoma 2 株の性状及びその治療方法の検討

大阪大学医学部 脳神経外科

○田村 和義, 清水 恵司  
山田 正信, 岡本 裕  
朴 啓彰, 馬淵英一郎  
松井 豊, 森内 秀祐  
早川 徹, 最上平太郎

小児脳腫瘍の中でも発生頻度の多い髄芽腫 (medulloblastoma) は、脳脊髄腔内に播種しやすく、髄腔内播種病巣によって死に至ることが少なくない。我々は術中切除片より 2 種類の髄芽腫細胞株を樹立し、その性状を調べると共に、in vitro での制癌剤の治療効果について検討したのでここに報告する。

2歳女児の小脳虫部原発巣より得た切除片より primary explant 法を用いて培養細胞株を樹立した (ONS-76)。もう一株は、9歳女児の右前葉転移巣切除片より樹立した (ONS-81)。両細胞の population doubling time はそれぞれ、18.6時間と19.2時間であり、0.3%軟寒天上でも成長速度は遅くなるが、増殖した。5 $\times 10^7$  個の細胞をヌードマウス (BALB/c nu/nu) の皮下に移植すると、それぞれ3週と6週で母指大の腫瘤を形成した。ONS-76 に関しては、1 $\times 10^7$  個の細胞でヌードマウス間の移植継代が可能であった。

免疫組織化学的検索では、グリア細胞系のマーカーである GFAP, S-100 タンパクは陰性であり、神経細胞のマーカーである NSE, Neurofilament タンパクの 145 K, 200 K 成分は陽性であった。一方腫瘍細胞の主要組織適合抗原 (HLA) の有無を Flow cytometry (FAC scan) を用いて測定したところ、両細胞とも通常の培養条件では HLA-ABC 抗原は検出されたが、HLA-DR 抗原は検出されなかった。しかし、ヒト

recombinant INF $\gamma$  で誘導すると両細胞とも HLA-DR 抗原を表現するようになった。

各種制癌剤の in vitro における感受性を crystal vitro を用いた microcytotoxicity test で調べたところ、ONS-76 は Ara-C, 5-Fu, MTX そして ONS-81 は

Ara-C, BLM, 5-Fu, VCR に感受性を示したが、ACNU には共に耐性を示した。そこで現在ヌードマウスを用いた meningeal dissemination モデルを作製し、播種病態の治療方法について検討中である。